



(46) Date of publication: 19950420

(21) Application number: 4839753

(22) Date of filing: 19900618

(51) Int. Cl: A61K31/00

(71) Applicant: Poltavskij meditsinskij stomatologicheskij institut (UA)

(72) Inventor: Devjatkina Tat'jana Alekseevna[UA], Bobyrev Viktor Nikolaevich[UA], Voskresenskij Oleg Nikolaevich[UA], Bondarenko Nikolaj Aleksandrovich[UA], Brechko Valentina Vasil'evna[UA], Tarasenko Lidija Moiseevna[UA], Pochernjaeva Viktorija Fedorovna[UA], Devjatkina Tat'jana Alekseevna[UA], Bobyrev Viktor Nikolaevich[UA], Voskresenskij Oleg Nikolaevich[UA], Bondarenko Nikolaj Aleksandrovich[UA], Brechko Valentina Vasil'evna[UA], Tarasenko Lidija Moiseevna[UA], Pochernjaeva Viktorija Fedorovna[UA].

(73) Proprietor: Devjatkina Tat'jana Alekseevna (UA)

(54) COMPOSITION PRODUCING STRESSOPROTECTIVE AND ANTIATHEROSCLEROTIC EFFECT

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology. SUBSTANCE: this composition includes 0.03000 to 0.04000 g of flacumiric, 0.01000 to 0.02000 g of cystein, 0.00001 to 0.00002 g of sodium selenite, α = 0.01000 to 0.02000 g of tocopherol acetate, and 0.04000 to 0.05000 g of ascorbic acid. EFFECT: immunity of organism to stresses and prevention of atherosclerosis. 13 tbl

Description [Описание изобретения]:

Изобретение относится к области медицины и ветеринарии.

Известен ряд лекарственных средств, применяемых в качестве адаптогенов рыбояз, амитетрагит, глютаметит, однако они не применяются как противоатеросклеротические препараты.

Наиболее близким к заявляемому по назначению является лекарственный препарат аэронит, содержащий ретинол ацетат 0,00227 г, тиамин хлорид 0,002 г, рибофлавин мононуклеотид 0,002 г, пиридоксин гидрохлорид и кальция пантотенат по 0,1 г, цианокобаламин 0,025 мг, кислоту аскорбиновую 0,1 г, α -токоферола ацетат 0,02 г, никотиновую 0,015 г, кислоту фолиевую 0,5 мг.

Недостатком известного средства является его малая эффективность как противоатеросклеротического средства и, кроме того, у данного препарата не выявлены стресс-протекторные свойства при холодном и электрошоковом воздействии.

Целью изобретения является повышение фармакологической активности состава.

Поставленная цель достигается дополнительным введением флакумина, цистеина и селенита натрия при следующем соотношении компонентов, г: Флакумина 0,03000-0,04000 Цистеина 0,01000-0,02000 Селенит натрия 0,000001-0,00002 α -Токоферол ацетат 0,01000-0,02000 Аскорбиновая кислота 0,04000-0,05000 Флакумин сумма флавоноидов агриконов, получаемых из листьев скупии (*Conilipus scordi* scop). Флакумин введен в состав заявляемого средства вместо рутина в связи со значительно более выраженным антиоксидантным действием.

Составное применение аскорбиновой кислоты и флакумина усиливает фармакологическое действие препарата, тормозит развитие гиперхолестеринемии при атеросклерозе.

Цистеин заменимая аминокислота, является донором сульфгидрильных групп, играющих важную роль в регуляции процессов обмена, представляет обязательный компонент системы антиоксидантной защиты, облегчает радиопротекторное действие при лучевом поражении.

Селенит натрия играет важную роль как активный центр глутатионпероксидазы, одного из ферментов, устраняющих перекиси из организма. Селенит натрия, являясь синергистом токоферола, тормозит развитие атеросклероза, обладает радиопротекторным и антистрессовым действием.

Заявленный состав готовят следующим образом: в ступке смешивают до однородного порошка аскорбиновую кислоту, флакумин, цистеин, затем добавляют α -токоферол и снова смешивают до однородной консистенции. Отдельно готовят водный раствор натрия селенита из расчета 0,00001 в 1 мл воды.

В процессе экспериментальных испытаний на животных (мыши, крысы, кролики) были апробированы 3 смеси ингредиентов.

П р и м е р 1. Состав, г/кг массы тела: Флакумин 0,03000 Цистеин 0,01000 Селенит натрия 0,00001 α -Токоферол ацетат 0,01000 Аскорбиновая кислота 0,04000 1. Стресс-протекторные свойства.

а) В опытах на белых мышах обоего пола (20) массой 25-30 г установлено защитное действие состава в условиях гипотермии. Введение комплекса биоантиоксидантов полностью предупреждает гибель животных при охлаждении ($t = -20^{\circ}\text{C}$) в течение 3 ч, тогда как в контрольной группе погибло 80% животных.

Препарат вводили животным ежедневно в течение 10 дней в составе рациона. Контрольные животные содержались на идентичном корме без препарата.

б) В опытах на беспородных крысах-самках массой 250-300 г установлен четкий стресс-протекторный эффект комплекса биоантиоксидантов при эмоционально-болевым стрессе (O.Desiderato, 1974) и 6-часовым электрошоковым воздействием (более выраженный, чем у синтетического антиоксиданта ионала).

Полученные данные зависимости изменения уровня свободнорадикального окисления от повреждения тканей при стрессе от типа эмоционального реагирования послужили основанием для изучения защитных свойств препарата на двух группах животных-эмоциональных и неэмоциональных, предварительно отобранных по ряду поведенческих признаков. Каждая группа состояла из 8-9 животных. Препарат вводили перорально дважды за 1 ч до стресса и через 3 ч после начала электрошокового воздействия. Оценку стресс-протекторного действия производили на основании поведенческих реакций, соматических изменений и показателей перекисного окисления липидов. Результаты исследований приведены в табл.1-3.

Таким образом, исследованный комплекс биоантиоксидантов проявил выраженный

Несмотря на содержание в составе всего пяти компонентов, в отличие от аэрозита, включающего 11 витаминов, проявляет нормализующее действие на липидный обмен: более выражено снижает содержание холестерина, а также β и пре- β -липопротеинов по сравнению с аэрозитом на 69,7% против 11,3 и на 69,8% против 12,6% соответственно (табл.13).

Положительный эффект от заявляемого состава состоит в обеспечении устойчивости организма в стрессорным воздействиям (нормализация поведенческих реакций, торможение развития осматических нарушений и ингибирование процессов перекисного окисления липидов в тканях) и профилактика атеросклероза (предупреждение повышения уровня атерогенных липопротеинов и холестерина в сыворотке крови, ингибирование перекисных механизмов атерогенеза и снижение степени поражения сосудистой стенки атеросклерозом).

Drawing(s) [Чертежи]:

Таблица 1

Влияние комплекса биоантиоксидантов на соматические показатели эмоциональных (Э) и неэмоциональных (Н) крыс, подвергнутых электроболевому стрессу

Условия опыта	Группы животных	Масса надпочечника, мг	Масса тимуса, кг	Число кровоизлияний в слизистых оболочках желудка	Иньекция сосудов внутренних органов
Стресс	Н	$28,4 \pm 1,0$	$320,0 \pm 10,3$	$6,2 \pm 1,9$	Интенсисная
/контроль/	Э	$31,2 \pm 2,7$	$275,7 \pm 12,9^x$	$11,3 \pm 3,2$	Интенсисная
Стресс + комплекс	Н	$18,5 \pm 1,2^+$	$436,0 \pm 4,2^+$	Нет ⁺	Нет
биоантиоксидантов	Э	$24,0 \pm 1,8^+$	$382,0 \pm 8,5^+$	Нет ⁺	Средняя

Примечание. В табл. 1, 2, 5, 6, 9, 10 приняты обозначения достоверных различий при $P < 0,05$; ^x – между контрольными группами Э и Н крыс; + – между эффектом препарата и контролем.

Таблица 4

Влияние комплекса биоантиоксидантов на развитие
экспериментального перекисного атероартериосклероза

Показатель	Статистический показатель	Интактная груп- па	100-й день опыта	
			Контроль	Комплекс био- антиоксидантов
Общие липиды, мг %	$M \pm m$	241 ± 18	569 ± 74	230 ± 25
	n	20	12	7
	p		<0,001	<0,001
Холестерин, мг %	$M \pm m$	55 ± 5	287 ± 42	90 ± 6
	n	15	12	7
	p			
β - и пре- β - липопротеиды, мг %	$M \pm m$	149 ± 11	513 ± 19	165 ± 19
	n	12	12	7
	p		<0,001	<0,001
Перекисный гемолиз эритроцитов, %	$M \pm m$	$4,4 \pm 0,6$	$16,3 \pm 1,5$	$17,1 \pm 0,9$
	n	21	12	6
	p		<0,001	<0,001
Ацилгидроперекиси,	$M \pm m$	$0,60 \pm 0,05$	$4,14 \pm 0,51$	$0,83 \pm 0,18$
	n	19	12	7
	p		<0,001	<0,001
СОД, ед/мл	$M \pm m$	$0,12 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,01$
	n	21	12	6
	p		<0,001	<0,001
Площадь поражения аорты, %	$M \pm m$	0	$25,7 \pm 7,9$	$1,8 \pm 1,0$
	n		11	7
	p			<0,01

Таблица 5

Влияние комплексов биоантиоксидантов на соматические показатели эмоцио-
нальных (Э) и неэмоциональных (Н) крыс, подвергнутых электрошолевому стрессу

Условия опы- та	Группа живо- тных	Масса надпочечников, мг	Масса тимуса, мг	Число кровоизлияний в стенке желудка	Инъекция со- судов внут- ренних органов
Стресс	Н	$28,4 \pm 1,0^x$	$320,0 \pm 10,3^x$	$6,2 \pm 1,9$	Интенсивная
/контроль/	Э	$31,2 \pm 2,7$	$275,7 \pm 12,9$	$11,7 \pm 3,2$	Интенсивная

Т а б л и ц а 8

Влияние комплекса биоантиоксидантов на развитие экспериментального перекисного атероартериосклероза

Показатель	Статистический показатель	Интakтная группа	100-й день опыта	
			Контроль	Комплекс био-антиоксидантов
Общие липиды, мг %	M \pm m	241 \pm 18	569 \pm 74	225 \pm 25
	n	20	12	9
	p		<0,001	<0,001
Холестерин, мг %	M \pm m	55 \pm 5	287 \pm 42	87 \pm 7
	n	15	12	7
	p			
β - и пре- β - липопротеиды, мг %	M \pm m	149 \pm 11	513 \pm 19	156 \pm 20
	n	12	12	9
	p		<0,001	<0,001
Перекисный гемолиз эритроцитов, %	M \pm m	4,4 \pm 0,6	16,3 \pm 1,5	6,0 \pm 0,6
	n	21	12	9
	p		<0,001	<0,001
Ацилгидроперекиси, ед. экст./мл	M \pm m	0,60 \pm 0,05	4,14 \pm 0,51	0,79 \pm 0,18
	n	19	12	7
	p		<0,001	<0,001
СОД, ед/мл	M \pm m	0,12 \pm 0,01	0,36 \pm 0,04	0,27 \pm 0,01
	n	21	12	6
	p		<0,001	<0,001
Площадь поражения аорты, %	M \pm m	0	25,7 \pm 7,9	1,5 \pm 1,3
	n		11	7
	p			<0,02

Т а б л и ц а 9

Влияние комплекса биоантиоксиданта на соматические показатели эмоциональных (Э) и неэмоциональных (Н) крыс, подвергнутых электроболевному стрессу

Условия опыта	Группа животных	Масса надпочечников, мг	Масса тимуса, мг	Число кровоизлияний в стенке желудка	Иньекция сосудов внутренних органов
Стресс /контроль/	Н	28,4 \pm 1,0	320,0 \pm 10,3	6,2 \pm 1,9	Интенсивная
	Э	31,2 \pm 2,7*	275,7 \pm 12,9*	11,7 \pm 3,2	Интенсивная

Таблица 12

Влияние комплекса биоантиоксидантов на развитие экспериментального перекисного атероартериосклероза

Показатель	Статистический показатель	Интактная группа	100-й день опыта	
			Контроль	Комплекс био-антиоксидантов
Общие липиды, мг %	$M \pm m$	241 ± 18	569 ± 74	210 ± 21
	п	20	12	8
	р		<0,001	<0,001
Холестерин, мг %	$M \pm m$	55 ± 5	287 ± 42	88,7
	п	15	12	7
	р		<0,001	<0,001
β - и пре- β - липопротеиды, мг %	$M \pm m$	149 ± 11	513 ± 19	152 ± 15
	п	19	12	8
	р		<0,001	<0,001
Перекисный гемолиз эритроцитов, %	$M \pm m$	$4,4 \pm 0,6$	$16,3 \pm 1,5$	$14,0 \pm 1,0$
	п	21	12	8
	р		<0,001	<0,001
Ацилгидроперекиси, ед. экст./мл	$M \pm m$	$0,60 \pm 0,05$	$4,14 \pm 0,51$	$0,70 \pm 0,18$
	п	19	12	7
	р		<0,001	<0,001
СОД, ед/мл	$M \pm m$	$0,12 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,01$
	п	21	12	8
	р		<0,001	<0,001
Площадь поражения аорты, %	$M \pm m$	0	$25,7 \pm 7,9$	$1,5 \pm 1,1$
	п		11	7
	р			<0,02